

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/078671 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/12,  
9/00, 47/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH02/00145

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. März 2002 (11.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
601/01 30. März 2001 (30.03.2001) CH  
1527/01 20. August 2001 (20.08.2001) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): JAGO RESEARCH AG [CH/CH]; Eptingerstrasse  
51, CH-4132 Muttlenz (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER-WALZ,  
Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, 79650  
Schopfheim (DE). NIEDERLÄNDER, Carsten  
[DE/CH]; Aeussere Baselstrasse 91, CH-4125 Riehen  
(CH).

(74) Anwalt: A. BRAUN BRAUN HÉRITIER ESCHMANN  
AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/078671 A1

(54) Title: MEDICAL AEROSOL FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE AEROSOLFORMULIERUNGEN

(57) Abstract: Calcium salts, magnesium salts and zinc salts of palmitic acid and of stearic acid are suited for use as solid auxiliary agents for medical suspension aerosol formulations based on hydrofluoroalkanes. They improve, in particular, the suspension stability, the mechanical function of the dosing valve, the dosing precision, and the chemical stability of the active substance.

(57) Zusammenfassung: Calcium-, Magnesium- und Zinksalze von Palmitin- und Stearinsäure eignen sich als feste Hilfsstoffe für medizinische Suspensionsaerosolformulierungen auf der Basis von Hydrofluoralkanen. Sie verbessern insbesondere die Suspensionsstabilität, die mechanische Funktion des Dosierventils, die Dosiergenauigkeit und die chemische Stabilität des Wirkstoffes.

BEST AVAILABLE COPY

Medizinische Aerosolformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Suspensionsaerosolformulierungen sowie die Verwendung gewisser Salze als Hilfsstoffe in solchen Formulierungen.

5 Zur Herstellung medizinischer Dosieraerosole eignen sich in der Regel nur Treibgase, die sich bei Raumtemperatur verflüssigen lassen. In der Vergangenheit wurden üblicherweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs), wie Tri-  
chlormonofluormethan (F11), Dichlordifluormethan (F12) und  
10 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), und gelegentlich auch kurzkettige Alkane, wie z.B. Propan, Butan und Isobutan, verwendet.

Aufgrund der Ozonproblematik, hervorgerufen durch die Abspaltung von radikalischen Chloratomen aus den FCKWs, haben sich im Montrealer Abkommen viele Staaten darauf ver-  
15 ständigigt, die FCKWs als Treibmittel zukünftig nicht mehr zu verwenden. Als FCKW-Ersatzstoffe eignen sich im medizinischen Bereich fluorierte Alkane, insbesondere Hydrofluoralkane (im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als „HFA“  
20 bezeichnet) wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), da sie inert sind und eine sehr geringe Toxizität aufweisen. Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften, wie Druck, Dichte etc., sind letztere besonders geeignet, um FCKWs wie F11, F12 und F114  
25 als Treibmittel in Dosieraerosolen zu ersetzen.

Es ist allgemein bekannt, dass im Falle von Suspensionsformulierungen nur Wirkstoffteilchen, die kleiner als etwa 6 µm sind, lungengängig sind. Zur gewünschten Deposi-

- 2 -

tion der Wirkstoffe in der Lunge müssen diese deshalb vor der Verarbeitung mittels spezieller Verfahren, wie z.B. Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen zerkleinert bzw. mikronisiert werden. Ein Mahlprozess führt aber zu einer  
5 Oberflächenvergrößerung, die in der Regel mit einer Erhöhung der elektrostatischen Ladung des mikronisierten Wirkstoffes einhergeht, wodurch dann meistens das Fliessverhalten und die Wirkstoff-Dispergierung verschlechtert wird. Als Folge der Grenzflächenaktivitäten kommt es häufig zu  
10 einer Agglomeration von Wirkstoffpartikeln oder auch zur Adsorption von Wirkstoff an Grenzflächen, die z.B. in der Anlagerung an Geräte oder Behälteroberflächen augenfällig wird.

Bei Aerosolzubereitungen, in denen der Wirkstoff in  
15 verflüssigtem Treibgas suspendiert vorliegt, kann es zu einer Deposition bzw. Ringbildung im Behälter an der Stelle kommen, wo die Flüssigphase in die Gasphase übergeht. Ohne Benetzung der mikronisierten Wirkstoffpartikel oder Abführen von Ladungen sowie Modifikation ihrer Oberflächeneigenschaften lassen sich Suspensionen nur unzureichend stabilisieren bzw. in dispergiertem Zustand halten. Die mangelhafte Benetzung bzw. Dispergierung der Wirkstoffpartikel hat  
20 auch zur Folge, dass diese in vielen Fällen eine hohe Adsorptionstendenz aufweisen und an Oberflächen wie der Behälterinnenwand oder dem Ventil kleben, was zu einer Underdosierung sowie einer schlechten Dosiergenauigkeit von Sprühstoss zu Sprühstoss führt. Suspensionsformulierungen muss deshalb in der Regel ein oberflächenaktiver Hilfsstoff  
25 zugesetzt werden, um die Adsorption an Grenzflächen zu erniedrigen und eine akzeptable Dosiergenauigkeit zu erreichen. Besonders problematisch ist eine im Laufe der Lagerung eintretende Veränderung, insbesondere eine Erniedri-

- 3 -

gung des Anteils der inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), was zu einer Abnahme der Wirksamkeit der Aerosolformulierung führt.

Zur Überwindung dieser Probleme werden in der Regel  
5 zugelasene oberflächenaktive Substanzen zugesetzt, wie sie bereits früher bei FCKW-haltigen Formulierungen Anwendung fanden, und in der Flüssigphase gelöst. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die üblichen, in FCKW-haltigen Dosieraerosolen verwendeten Hilfsstoffe, wie Lecithin, Sorbitantriöleat  
10 und Ölsäure, in Hydrofluoralkanen, wie HFA 134 und HFA 227, nur unzureichend löslich sind. In JP 55-361 B wurden auch FCKW-haltige Aerosolformulierungen beschrieben, die als Suspendierhilfsmittel ein Metallsalz einer Fettsäure, beispielsweise ein Calcium- oder Aluminiumstearat, Magnesium-  
15 oleat oder Zinkisostearat, zusammen mit einem öllöslichen Lösungsmittels, wie Isostearinsäure, 2-Octyldodecanol, 2-Hexadecanol, Isopropylmyristat, Trioleylphosphat Diethylenglycol, Diethylether und dergleichen, enthalten, um das Metallsalz in Lösung zu bringen. Solche Formulierungen haben  
20 sich jedoch in der Praxis nicht durchgesetzt.

Es wurde daher vorgeschlagen, die oberflächenaktiven Hilfsstoffe in HFA-haltigen Formulierungen nach Möglichkeit wegzulassen oder - falls sie aus technologischen Gründen unverzichtbar sind - ein polares Cosolvens wie z.B. Ethanol  
25 zuzusetzen, um in an sich bekannter Weise die Löslichkeit zu verbessern und die oberflächenaktiven Mittel in Lösung zu bringen. Andere Lösungsvorschläge beinhalten, die Wirkstoffteilchen mit dem oberflächenaktiven Mittel zu überziehen oder spezielle, treibgaslösliche oberflächaktive Mittel  
30 zu verwenden. Solche Vorschläge finden sich beispielsweise in US-A-2 868 691, US-A-3 014 844, DE-A-2 736 500, EP-A-0

- 4 -

372 777, WO-A-91/11495, EP-A-0 504 112, EP-B-0 550 031, WO-A-91/04011, EP-A-0 504 112 und WO-A-92/00061. In US-A-5 676 931 wurde für Formulierungen von LHRH-Analogen oder 5-Lipoxygenase-Inhibitoren vorgeschlagen, dem Wirkstoff/Treibgasgemisch einen als "Schutzkolloide" bezeichneten Hilfsstoff, vorzugsweise Cholesterol, Natriumlaurylsulfat, Stearinsäure, Caprylsäure oder Taurocholsäure, zuzusetzen. In WO-A-96/19198 wurden ferner pharmazeutische Aerosolformulierungen beschrieben, die neben einem Treibgas und einem zur Inhalation geeigneten Wirkstoff ein oberflächenaktives Mittel, ausgewählt aus C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>-Fettsäuren oder Salzen davon, Gallensäuresalzen, Phospholipiden und Alkylsacchariden, und gegebenenfalls bis zu 30 Gew.-% an Ethanol enthalten, wobei Gallensäuresalze bevorzugt und Beispiele nur für Natriumtaurocholat angegeben sind.

Werden Cosolventien wie Ethanol in höherer Konzentration zugesetzt, erniedrigt sich allerdings die Dichte der Treibgasmischung, was vor allem bei Suspensionen zu einer unerwünschten Entmischung führen kann. Zudem kann man unerwünschterweise einen „nassen Spray“ erhalten, weil das Treibgas viel schneller verdampft als Ethanol. Das ist unter anderem deshalb besonders nachteilig, weil bei Ethanolkonzentrationen von z.B. 10% oder mehr auf Grund der andersgearteten Verdampfungseigenschaften von Ethanol zum Treibgas vermehrt Teilchen mit grösserem aerodynamischem Durchmesser erzeugt werden und der Anteil inhalierbarer Partikel (< 6 µm) abnimmt. Als Folge davon kommt es zu einer Erniedrigung der für die Wirksamkeit entscheidenden Fine Particle Dose (FPD).

Daneben kann es durch die Erhöhung der Löslichkeit während der Lagerung auch zu Anlösungseffekten kommen, was

- 5 -

zu Kristallwachstum und wiederum zu einer Erniedrigung der Menge an inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), führt. Bei ethanolhaltigen Aerosolen kann es zudem gelegentlich zu Problemen der  
5 Wirkstoffstabilität kommen, insbesondere wenn der Wirkstoff in gelöster Form vorliegt.

Dies alles mag erklären, weshalb die meisten handelsüblichen Dosieraerosole als Suspensionen formuliert wurden.

Zur Messung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung bzw. der FPD oder der Fine Particle Fraction (FPF)  
10 eignen sich Impaktoren, wie z.B. der 5-Stufen Multistage Liquid Impinger (MSLI) oder 8-Stufen Andersen Kaskaden Impaktor (ACI), die in Chapter <601> der United States Pharmacopoeia (USP) oder in der Inhalanda Monographie der Euro-  
15 päischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) beschrieben sind. Anhand der aerodynamischen Partikelverteilung kann man mittels eines sogenannten „Log-probability plots“ (logarithmische Darstellung der Wahrscheinlichkeitsverteilung) den mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser (Mass Median Aero-  
20 dynamic Diameter MMAD) von Aerosol-Zubereitungen berechnen. Mit diesen Informationen zur Partikelverteilung erhält man Informationen, ob der Wirkstoff eher im oberen oder unteren Lungenbereich deponiert wird.

Wie sich aus dem Vorangehenden ergibt, stellt die  
25 Einhaltung einer hinreichend guten Dosiergenauigkeit, d.h. die gleichbleibende Wirkstofffreigabe von Sprühstoss zu Sprühstoss, ein grundsätzliches Problem der Suspensions-Dosieraerosole dar, das durch den Ersatz der FCKWs noch zusätzlich erschwert wird. Die Dosiergenauigkeit hängt neben  
30 dem Ventil und Adapter im wesentlichen von den Suspensions-

eigenschaften ab, d.h. davon, wie gut und homogen der Wirkstoff im Treibmittel dispergiert ist und wie lange die Suspension ohne Änderung ihrer physikalischen Eigenschaften in diesem labilen Gleichgewichtszustand verbleibt. Als besonders schwierig erweist sich die Einhaltung einer akzeptablen Dosiergenauigkeit im Falle potenter, niedrig dosierter Wirkstoffe. Beispielsweise benötigt man für den langwirkenden Beta-Agonisten Formoterol-fumarat, der bereits in sehr geringen Dosen ( $6 \mu\text{g}/\text{Hub}$ ) therapeutisch wirksam ist, eine Formulierung, die eine hinreichend stabile Suspension ergibt, die nicht an Grenzflächen klebt und sich im Laufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperatur- und Feuchtebedingungen nicht verändert. Ein Überblick der am Markt befindlichen Produkte zeigt, dass es bis heute kein Dosieraerosol gibt, das Wirkstoffe in Mengen von weniger als  $10 \mu\text{g}$  pro Hub (d.h. pro Sprühstoß) mit einer Streuung besser als  $\pm 25\%$  dosieren kann.

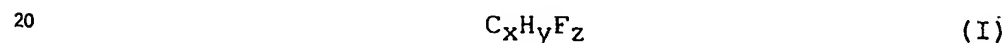
Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die erwähnten Probleme von Suspensions-Dosieraerosolen möglichst weitgehend zu vermeiden und medizinische Suspensionsaerosolformulierungen bereitzustellen, die verbesserte Suspensions- und Haltbarkeitseigenschaften aufweisen und eine gute Dosiergenauigkeit - selbst bei niedrig dosierten Wirkstoffen - gestatten.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch Verwendung eines Carbonsäuresalzes, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure, als fester Hilfsstoff in medizinischen Suspensionsaerosolformulierungen. Es wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass sich diese Salze als Suspendierhilfsmittel für medizinische Aerosolformulierungen eignen, obwohl sie in

- 7 -

den gebräuchlichen Treibmitteln schlecht löslich sind. Ferner wurde überraschenderweise gefunden, dass diese Salze zugleich die Ventilfunktion verbessern, d.h. als Ventilschmiermittel wirken. In dieser Funktion bewirken die genannten Salze eine leichtgängigere, reibungslosere Betätigung der Ventile ohne übermäßige Geräuschentwicklung und erhöhen die Dosiergenauigkeit. Überraschenderweise wurde weiterhin gefunden, dass sie auch die chemische Stabilität des pharmazeutischen Wirkstoffes, insbesondere die Feuchtigkeitsempfindlichkeit feuchtigkeitsempfindlicher Wirkstoffe, verbessern können. Die Verwendung dieser Salze ermöglicht somit die Herstellung verbesserter Suspensionsaerosolformulierungen.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung eines Carbonsäuresalzes, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure, als fester Hilfsstoff in medizinischen Suspensionsaerosolformulierungen zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel der allgemeinen Formel



worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl  $\geq 1$  bedeuten und  $y + z = 2x + 2$  ist, und einen im Treibmittel suspendierten, fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff, und insbesondere die Verwendung eines solchen Salzes zur Verbesserung der Suspensionsstabilität medizinischer Suspensionsaerosolformulierungen, zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit von Druckgaspackungen medizinischer Suspensionsaerosolformulierungen, zur Verbesserung der Ventilfunktion des Dosierventils von Druckgaspackungen und/oder zur Verbesserung der chemischen Stabilität, insbesondere der Feuchtigkeitsempfindlichkeit, pharmazeutischer Wirkstoffe in medizinischen Suspensionsaerosol-



formulierungen. Besonders vorteilhaft ist der Einsatz der erfindungsgemäss verwendbaren Palmitin- und Stearinsäuresalze in Aerosolformulierungen, die einen fein verteilten, durch Inhalation verabreichbaren pharmazeutischen Wirkstoff und als Hydrofluoralkan der (I) 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) enthalten. Dadurch lassen sich - wie nachfolgend beschrieben - insbesondere verbesserte Suspensionsaerosolformulierungen für Wirkstoffe wie Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon erhalten.

Die Erfindung betrifft ferner eine medizinische Aerosolformulierung zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel der allgemeinen Formel



20        worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl  $\geq 1$  bedeuten und  $y + z = 2x + 2$  ist, eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes und einen festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure. Gemäss einem bevorzugten Aspekt betrifft die Erfindung insbesondere eine medizinische Aerosolformulierung, umfassend

25        (a) ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,

30        (b) eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes, ausgewählt

- 9 -

aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclo-methason, Flunisolid, Lofeprednol, Triamcinolon, Amilorid,  
5 Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch an-  
nehmbaren Salzen und Derivaten davon, und  
(c) einen festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Ma-  
gnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure. Die  
Formulierung eignet sich insbesondere als Dosieraerosol für  
10 Druckgaspackungen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Herstellung der  
erfindungsgemässen Aerosolformulierung sowie eine Druckgas-  
packung, umfassend die erfindungsgemässe Aerosolformulie-  
rung in einem drucksicheren, mit einem Dosierventil verse-  
15 henen Behälter.

Die Calcium-, Magnesium- und Zinksalze von Palmitin-  
und Stearinsäure sind seifenartige Verbindungen, die in  
druckverflüssigten Hydrofluoralkanen oder anderen Treibmit-  
teln selbst bei Zusatz üblicher Cosolventien wie Ethanol  
20 schwer löslich und in der Regel praktisch unlöslich sind.  
Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, dass der Einsatz  
dieser Salze in fester Form die Suspendierung pharmazeuti-  
scher Wirkstoffe in Hydrofluoralkanen und anderen Treibmit-  
teln erleichtert und dass dadurch insbesondere medizinische  
25 Dosieraerosole mit verbesserten qualitätsrelevanten Eigen-  
schaften, wie verbesserter Suspensionsstabilität, höherer  
Dosiergenauigkeit etc., erhalten werden können. Ein öllös-  
liches Lösungsmittel, um den Hilfsstoff in der Formulierung  
zu lösen, ist erfindungsgemäss nicht erforderlich und sogar  
30 unerwünscht. Dieser Befund ist umso überraschender, als in  
GB-PS 837 465 und US-A-3 014 844 der Einsatz dispergierba-

- 10 -

rer oberflächenaktiver Hilfsstoffe in FCKW-Treibgasen bereits diskutiert, aber im Hinblick auf eine Verstopfung des Ventils und Adapters als ungeeignet beurteilt wurde, und in JP 55-361 B ein öllösliches Lösungsmittel zugesetzt werden  
5 musste, um Fettsäuresalze zu lösen.

Wird ein pharmazeutischer Wirkstoff, wie Formoterol-fumarat, Levalbuterolsulfat und dergleichen, mit einem der erfindungsgemäss verwendbaren Suspendierhilfsmittel gemischt, erhält man ein Pulvergemisch, das sich in den üblichen Treibmitteln in der Regel auch in Abwesenheit von gelösten oberflächenaktiven Mitteln gut suspendieren lässt. Die erhaltenen Suspensionen können zudem selbst im Falle sehr niedriger Wirkstoffkonzentrationen genau dosiert werden, was möglicherweise auf die Bildung von Hilfsstoff-  
10 Wirkstoff-Assoziaten zurückzuführen sein könnte. Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe daher unter anderem zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit von Suspensionsformulierungen und insbesondere als Trägermaterialien zur Verdünnung niedrig-  
15 dosierter Wirkstoffe zwecks Verbesserung der Dosiergenauigkeit.

Des weiteren wurde gefunden, dass die Adhäsionstendenz von elektrostatisch aufgeladenen Wirkstoffen durch Zumischen der erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe reduziert wird, wodurch ihre Dispergierbarkeit verbessert wird.  
25

Ferner wurde überraschenderweise gefunden, dass der Einsatz der erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe die mechanische Funktion der Dosierventile verbessert. Obwohl diese Hilfsstoffe in den Treibmitteln in der Regel praktisch unlöslich sind und daher in suspendierter Form vor-  
30

- 11 -

liegen, wirken sie aufgrund ihrer oberflächenaktiven Eigenschaften offenbar als Gleitmittel und verbessern dadurch die Ventilfunktion. Die gleichmässigere mechanische Funktion der Ventile führt in der Folge zu einer konsistenteren Dosierung des zu verabreichenden Dosieraerosols und damit ebenfalls zu einer Verbesserung der Dosiergenauigkeit.

Weiterhin wurde gefunden, dass der Einsatz der erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe die chemische Stabilität, insbesondere die Feuchtigkeitsbeständigkeit, in der Formulierung vorhandener pharmazeutischer Wirkstoffe, wie Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Fenoterolhydrobromid, Salbutamolsulfat, Salbutamolacetat, Levalbuterolsulfat, Terbutalinsulfat, Tiotropiumbromid, Budesonid, Mometason, Fluticason und dergleichen, und damit auch die chemische Stabilität der Aerosolformulierung verbessert.

Die erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe Magnesiumstearat, Magnesiumpalmitat, Calciumstearat, Calciumpalmitat, Zinkstearat und Zinkpalmitat erlauben daher die Herstellung verbesserter Suspensionsaerosolformulierungen und, gewünschtenfalls, den Verzicht auf die üblicherweise verwendeten oberflächenaktiven Mittel (Ölsäure, Sorbitantri-oleat und Lecithin), die in Hydrofluoralkanen nur unter Einsatz eines Cosolvens weiter verwendbar sind. Als erfindungsgemäss verwendbare Stearate eignen sich insbesondere auch handelsübliche Stearate, die bis zu etwa einen Drittel an entsprechendem Palmitat enthalten können. Besonders bevorzugt sind Magnesiumstearat und Gemische von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat.

Die erfindungsgemässe Aerosolformulierung kann den pharmazeutischen Wirkstoff gewünschtenfalls in Form eines

pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Derivates, wie z.B. Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salmeterolxinafoat, Fenoterol-Hydrobromid, Clenbuterol-Hydrochlorid, Levalbuterolsulfat, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Glycopyrroniumbromid, Tiotropiumbromid, Mometasonfuroat, Fluticasondipropionat, Beclomethasondipropionat, Flunisolidacetat, Salbutamolsulfat, Salbutamolacetat oder Terbutalinsulfat, enthalten. Wirkstoffe mit chiralen Zentren können in Form ihres wirksamen Enantiomers oder als Enantiomerengemisch (z.B. Racemat) verwendet werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen auch zwei oder mehrere pharmazeutisch Wirkstoffe enthalten, wobei Kombinationen von Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon mit Salbutamol, Levalbuterol, Fenoterol, Terbutalin, Formoterol und/ oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon bevorzugt sind. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen neben einem oder mehreren suspendierten Wirkstoffen auch gelöste pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Der Gehalt an pharmazeutischem Wirkstoff in den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen ist nicht kritisch und wird in der Regel vor allem von der gewünschten, therapeutisch oder prophylaktisch wirksamen Dosis und damit von der Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffes abhängen. Beispielsweise kann der Gehalt an suspendiertem pharmazeutischem Wirkstoff etwa 0,0001 bis 5 Gew.-% oder mehr, vorzugsweise etwa 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen. Da die Vorteile der erfindungsgemässen Aerosolformulierung bei hochwirksamen, d.h. niedrig dosierten Wirkstoffen besonders ausgeprägt sind, ist sie

- 13 -

für Formulierungen mit vergleichsweise niedrigen Wirkstoffkonzentrationen von beispielsweise etwa 0,0001 bis 0,4 Gew.-%, 0,001 bis 0,1 Gew.-% oder 0,001 bis 0,04 Gew.-% besonders geeignet. Da die Hubmassen handelsüblicher MDIs (Metered Dose Inhalers) meist im Bereich von etwa 30 bis 130 mg (mit Ventilen entsprechend etwa 25 bis 100 µl) und typischerweise bei etwa 70 mg liegen, lassen sich somit mit den erfindungsgemässen Formulierungen insbesondere auch Dosen von etwa 0,1 bis 100 µg, 0,1 bis 50 µg oder 0,1 bis 20 µg an pharmazeutischem Wirkstoff pro Sprühstoss verabreichen.

Der zu suspendierende Wirkstoff bzw. die zu suspendierenden Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen, mikronisiert oder durch kontrollierte Mikrokristallisation oder Fällung erhalten und im Treibmittel suspendiert werden. Um eine möglichst vollständige Inhalierbarkeit zu gewährleisten und zu vermeiden, dass kleine Teilchen wieder ausgeatmet werden, besitzen die suspendierten Wirkstoffteilchen vorzugsweise einen mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter, Massenmittel) im Bereich von etwa 1 bis 6 µm, beispielsweise etwa 2 bis 5 µm.

Die erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt und im Handel erhältlich oder in bekannter Weise aus den Carbonsäuren herstellbar; beispielsweise werden Erdalkali-, Aluminium- und Zinksalze langkettiger Carbonsäuren gelegentlich als Hilfsstoffe bei der Herstellung von Wasser-in-Öl-Emulsionen verwendet werden. Der Ausdruck „festes Salz“ bzw. „fester Hilfsstoff“ umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere solche

- 14 -

Salze bzw. Hilfsstoffe, die bei 20°C in kristalliner oder amorpher Form vorliegen können, wobei solche bevorzugt sind, die bei etwa 50°C oder 60°C noch in kristalliner oder amorpher Form vorliegen können. Selbstverständlich sind  
5 auch Hilfsstoffe geeignet, die sowohl kristalline als auch amorphe Anteile enthalten. Erfindungsgemäss eignen sich - wie oben erwähnt - insbesondere auch handelsübliche Formen der Hilfsstoffe, wie beispielsweise handelsübliches Magnesiumstearat, das typischerweise bis zu etwa einen Drittel  
10 an Magnesiumpalmitat enthalten kann.

Die Teilchengrösse des erfindungsgemäss verwendeten Hilfsstoffes ist nicht kritisch. Gewünschtenfalls kann der Hilfsstoff ebenfalls in mikronisierter Form mit einem mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser MMAD von etwa 1  
15 bis 6 µm, beispielsweise etwa 2 bis 5 µm, eingesetzt werden, insbesondere wenn die gleichzeitige Inhalation des Hilfsstoffes erwünscht ist. Die Mikronisierung kann in an sich bekannter Weise nach den oben im Zusammenhang mit dem Wirkstoff erwähnten Methoden erfolgen. Hingegen wird vor-  
20 zugsweise Hilfsstoff mit einem mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser MMAD von mehr als 6 µm, beispielsweise etwa 10 bis 100 µm, verwendet, wenn erwünscht ist, dass der Hilfsstoff nicht in die Lunge gelangt.

Der Anteil an festem Suspendierhilfsstoff in den er-  
25 findungsgemässen Formulierungen kann in einem relativ breiten Bereich variieren, wobei meist schon geringe Mengen ausreichend sind, um die gewünschten Verbesserungen zu erzielen. Typischerweise kann das Gewichtsverhältnis zwischen suspendiertem pharmazeutischem Wirkstoff und Hilfsstoff et-  
30 wa 50:1 bis etwa 1:10 betragen, wobei ein Bereich von etwa 10:1 bis etwa 1:5 meist bevorzugt ist. Bezogen auf die Ge-

samtformulierung kann der Anteil an festem Hilfsstoff typischerweise etwa 1 Gew.-% oder weniger, beispielsweise etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, betragen; höhere Mengen sind jedoch in der Regel nicht nachteilig. Im allgemeinen sind aber Mengen  
5 von etwa 0,005 bis 0,5 Gew.-%, insbesondere etwa 0,01 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, bevorzugt, insbesondere wenn der Wirkstoff ebenfalls in niedriger Konzentration vorliegt. Der Hilfsstoffanteil pro Sprühstoss beträgt daher im allgemeinen nicht mehr als etwa 500 µg und  
10 liegt meist im Bereich von etwa 5 bis 250 µg bzw. 10 bis 100 µg.

Vorzugsweise kann der Hilfsstoff je nach verwendetem Wirkstoff und Treibmittel so ausgewählt werden, dass die Dichte der suspendierten Materialien insgesamt der Dichte  
15 des Treibmittels möglichst weitgehend angepasst ist. Beispielsweise kann mikronisiertes Formoterolfumarat, das in HFA 227 zum Flotieren neigt, mit Magnesiumstearat, das zum Sedimentieren neigt, kombiniert werden, um das suspendierte Material besser in Schwebe zu halten und Flotation oder Sedimentation zu minimieren, womit die physikalische Stabilität der Suspension weiter verbessert wird.  
20

HFA 134a und HFA 227 besitzen bei 20°C einen Dampfdruck von ca. 6 bar bzw. ca. 4,2 bar. Diese beiden Treibgase unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dichte (ca. 1,2  
25 g/ml für HFA 134a und ca. 1,4 g/ml für HFA 227), was insofern von Bedeutung ist, als durch geeignete Wahl des Treibmittels oder Treibmittelgemisches dessen Dichte besser an die Dichte der suspendierten Substanzen angeglichen und damit letztere besser in Schwebe gehalten werden können. Gewünschtenfalls kann die Dichte des Treibmittels auch durch  
30 Zusatz von Cosolventien oder anderen Treibgasen, wie bei-



spielsweise Ethanol, Diethylether, Propan, n-Butan, Isobutan und dergleichen, weiter erniedrigt werden. Im Hinblick auf die Ozonproblematik werden aber vorzugsweise keine oder nur geringe Mengen an FCKWs verwendet.

- 5           In den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen kann der Anteil an 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), bezogen auf die Gesamtformulierung, vorzugsweise mindestens etwa 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mindestens etwa 80 Gew.-% betragen.
- 10       In der Regel ist es vorteilhaft, wenn das Treibmittel ausschliesslich aus HFA 134a und/oder HFA 227 besteht oder deren Anteil an der Gesamtformulierung 90 Gew.-% oder mehr beträgt.

- Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen als weiteres Treibgas Stickstoff oder
- 15       insbesondere Distickstoffmonoxid (Lachgas) und/oder Kohlendioxid in einer Menge von etwa 0,0001 bis 10 Gew.-% enthalten. Konzentrationen von etwa 0,01 bis 3 Gew.-% sind im allgemeinen bevorzugt und Konzentrationen von etwa 0,1 bis
- 20       1,0 Gew.-% besonders bevorzugt; höhere Konzentrationen sind in der Regel nur dann sinnvoll, wenn die Formulierung einen vergleichsweise hohen Anteil an Cosolvens enthält. Wie in WO-A-98/34595 und WO-A-00/06121 gefunden wurde, können nämlich Treibgase mit vorteilhafteren Eigenschaften erhalten
- 25       werden, wenn man den üblichen Treibgasen, insbesondere den genannten Hydrofluoralkanen, eine geringe Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid zusetzt. Derartige Treibgasgemische zeigen - im Unterschied zu Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid als alleinige Treibgase - bei zunehmender Entleerung nur eine geringfügige Abnahme des Binnendrucks im Behältnis, was deren Verwendung als Treibmit-
- 30

tel für Dosieraerosole ermöglicht. Zudem wurde festgestellt, dass die Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die Suspendierung von pharmazeutischen Wirkstoffen erleichtert, womit eher auf die Zugabe von oberflächena-

5 chenaktiven Stoffen und/oder Cosolventien verzichtet oder zumindest deren Anteil verringert werden kann. Des weiteren wurde gefunden, dass durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die unerwünschte Deposition von Wirkstoff im Oropharynx reduziert und gleichzeitig die Fine

10 Particle Dose erhöht werden kann. Ferner kann man durch Zugabe dieser Treibgase Sauerstoff aus den Hydrofluoralkanen oder anderen Treibmitteln verdrängen, was die Lagerstabilität von oxidationsempfindlichen Wirkstoffen verbessert, und je nach Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid

15 den Binnendruck im Aerosolbehältnis so einstellen, wie es für die jeweilige Anwendung am sinnvollsten ist.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen besitzen bei 20°C vorzugsweise einen Druck von etwa 3 bis 10 bar, insbesondere etwa 3,5 bis 6 bar. Ein allenfalls niedrigerer

20 Druck kann vorzugsweise durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid entsprechend erhöht werden.

Die vorliegende Erfindung erlaubt in der Regel den völligen Verzicht auf Cosolventien und herkömmliche, im Treibmittel oder Treibmittel/Cosolvens-Gemisch lösliche

25 oberflächenaktive Mittel. Insbesondere kann die erfindungsgemässe Aerosolformulierung im wesentlichen frei von im Treibmittel oder Treibmittel/Cosolvens-Gemisch löslichen, d.h. vollständig gelösten, oberflächenaktiven Mitteln sein, wobei der Ausdruck „im wesentlichen frei“ vorzugsweise ei-

30 nen Gehalt von weniger als 0,0001 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, bedeutet. Gewünschtenfalls ist jedoch

die Weiterverwendung von üblichen oberflächenaktiven Mitteln, wie Ölsäure, Lecithin, Sorbitantrioleat und dergleichen, nicht ausgeschlossen.

Die Zugabe einer geringen Menge an Cosolvens kann  
5 hingegen gelegentlich von Vorteil sein. Als Cosolventien eignen sich beispielsweise Wasser, Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkane mit 3 bis 6 Kohlenstoffatome, Di-alkylether mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und dergleichen. Beispiele geeigneter Cosolventien sind: Ethanol, Propanol,  
10 Isopropanol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether und Diethylether, wobei Ethanol, Ethylenglykol, Glycerin, Propylenglykol und Diethylether oder deren Gemische und insbesondere Ethanol in der Regel bevorzugt sind. Im allgemeinen liegt  
15 jedoch der Anteil an Cosolventien wie Ethanol, falls vorhanden, nicht über etwa 15 Gew.-%, beispielsweise im Bereich von etwa 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise aber nicht über etwa 10 Gew.-% und meist nicht über etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

20 Weiterhin können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen gewünschtenfalls Puffersubstanzen oder Stabilisatoren wie Citronensäure, Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Vitamin E, N-Acetylcystein und dergleichen enthalten. Im allgemeinen werden solche Substanzen, falls vorhanden, in Mengen  
25 von nicht mehr als etwa 1 Gew.-%, beispielsweise in einer Menge von etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, verwendet.

Im allgemeinen sind jedoch Aerosolformulierungen bevorzugt, die aus den oben genannten Komponenten (a), (b)  
30 und (c) bestehen oder zusätzlich als Cosolvens Ethanol und/

- 19 -

oder zusätzlich als weiteres Treibgas Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid enthalten. Ein bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft daher medizinische Aerosolformulierungen, bestehend aus

- 5 (a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,
- (b) einer wirksamen Menge mindestens eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes,
- 10 (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure,
- (d) gegebenenfalls Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise
- 15 0,01 bis 3 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und
- (e) gegebenenfalls Ethanol.
- 20

Gemäss einem bevorzugten Aspekt kann diese Formulierung als Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat eines dieser Wirkstoffe enthalten, wobei Formulierungen von Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, 25 Levalbuterol, Oxitropium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Fluticason und von pharmazeutisch annehmbaren Salzen oder Derivaten dieser Wirkstoffe besonders bevorzugt sind. Ge-

- 20 -

mäss einem weiteren bevorzugten Aspekt kann die vorangehend definierte Formulierung als Wirkstoff Salbutamol, Terbutalin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat eines dieser Wirkstoffe enthalten.

5           Als Beispiele besonders bevorzugter erfindungsgemässer Aerosolformulierungen können die folgenden genannt werden, in denen die Komponenten jeweils in den oben angegebenen Mengen vorliegen können und in denen sich aber insbesondere die nachfolgend als bevorzugt genannten Komponenten  
10 und Mengen als vorteilhaft erwiesen haben:

- Aerosolformulierung, bestehend aus Budesonid, mindestens einem Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, und gegebenenfalls bis zu 0,5 Gew.-% Ethanol; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Budesonid, 0,005-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0-0,5 Gew.-% Ethanol  
20 und aus HFA 134a und/ oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Gemisch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein; das Treibmittel ist vorzugsweise HFA 134a oder ein Gemisch von  
25 HFA 134a und HFA 227; besonders bevorzugt sind Formulierungen, die aus Budesonid, HFA 134a und erfindungsgemäsem Hilfsstoff, umfassend Magnesiumstearat, bestehen;

- Aerosolformulierung, bestehend aus einem Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch  
30 annehmbaren Derivaten und Salzen davon, mindestens einem Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, minde-

- 21 -

stens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, und gegebenenfalls Ethanol; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,001-0,1 Gew.-% Beta-Agonist, 0,0001-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0,1-10 Gew.-% Ethanol und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Gemisch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein; das Treibmittel ist vorzugsweise HFA 227 oder ein Gemisch von HFA 134a und HFA 227; besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als Wirkstoff Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon, insbesondere Formoterolfumarat oder Formoteroltartrat, enthalten; ebenfalls besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als Wirkstoff Salbutamol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon, insbesondere Salbutamolsulfat oder Salbutamolacetat, enthalten;

- Aerosolformulierung, bestehend aus Budesonid, einem Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Derivaten und Salzen davon, mindestens einem Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, und gegebenenfalls bis zu 0,5 Gew.-% Ethanol; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Budesonid, 0,001-2 Gew.-% (insbesondere 0,001-0,04 Gew.-%) Beta-Agonist, 0,005-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0-0,5 Gew.-% Ethanol;

- 22 -

nol und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Gemisch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein; vorzugsweise kann die Formulierung frei von Ethanol sein; besonders bevorzugt sind Formulierungen, in denen der Beta-Agonist Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon, insbesondere Formoterolfumarat oder Formoteroltartrat, und das Treibmittel HFA 134a oder ein Gemisch von HFA 134a und HFA 227, z.B. ein Gemisch im Gewichtsverhältnis von etwa 70:30, ist;

- Aerosolformulierung, bestehend aus Fluticason oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat (vorzugsweise Fluticasondipropionat) davon, einem Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Derivaten und Salzen davon, mindestens einem Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, und gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% Ethanol; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Fluticason oder Salz oder Derivat davon, 0,001-2 Gew.-% (insbesondere 0,001-0,04 Gew.-%) Beta-Agonist, 0,005-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0,1-10 Gew.-% Ethanol und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Gemisch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein;

- Aerosolformulierung, bestehend aus Fluticason oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon (vorzugsweise Fluticasondipropionat), mindestens einem

- 23 -

Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, und gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Fluticason oder dessen Derivat, 0,005-0,5 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% (z.B. 0,1-1,0 Gew.-%) Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Zinkstearat oder ein Gemisch von Zinkstearat und Zinkpalmitat sein; das Treibmittel ist vorzugsweise HFA 227 oder ein Gemisch von HFA 134a und HFA 227.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Aerosolformulierungen kann in an sich bekannter Weise dadurch erfolgen, dass man den mikronisierten pharmazeutischen Wirkstoff und den Hilfsstoff in das druckverflüssigte Treibmittel einbringt. Die Formulierungen können unter Verwendung von üblichen Rührern und Homogenisatoren hergestellt werden. Zur Abfüllung können bekannte Verfahren, wie die Kalt- oder Druckfülltechnik oder Modifikationen dieser Techniken, eingesetzt werden. Als Behältnisse eignen sich beispielsweise drucksichere Behälter aus Glas, Kunststoff oder Aluminium, die mit Dosierventilen von z.B. 10 bis 140 µl bestückt und mit handelsüblichen - auch atemzuggetriggerten - Mundrohradaptern versehen werden können.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht somit die Herstellung von Dosieraerosolen mit vorteilhafteren Eigenschaften, wie anhand der nachfolgenden Beispiele weiter veranschaulicht wird. In den Beispielen bedeutet der Ausdruck „mikronisiert“ jeweils, dass das betreffende Material



- 24 -

einen mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser von weniger als 6  $\mu\text{m}$  aufweist.

#### Beispiel 1

24,96 g mikronisiertes Budesonid und 3,12 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7,8 kg HFA 134a zugegeben. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Die abgefüllte Suspension zeichnet sich gegenüber einer mit gleichen Mengen Budesonid und HFA 134a, aber ohne Magnesiumstearat-Zusatz hergestellten Suspension durch ein grösseres Flockenvolumen und eine längere Schwebezeit der suspendierten Bestandteile aus. Mit handelsüblichen Dosierventilen ergibt die erfindungsgemässe Suspension eine bessere Dosiergenauigkeit von Hub zu Hub. Weiterhin zeigt die erfindungsgemässe Suspension eine deutlich verbesserte Ventiltätigkeit, während das Ventil bei der Vergleichsformulierung ohne Magnesiumstearat bei Aktivierung deutlich stärker beansprucht wird (Reibgeräusche), was im Extremfall zu Undichtigkeit im Ventil führt.

#### Beispiel 2

1,09 g mikronisiertes Formoterolfumarat und 0,182 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 12,4 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 0,4 kg Ethanol versetzt wurde. Nach dem Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene

- 25 -

Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

### Beispiel 3

21,22 g mikronisiertes Budesonid und 0,54 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 6,24 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 30:70) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 0,002 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach dem Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension in einen anderen Druckansatzkessel überführt, in den zuvor 0.64 g Formoterol-fumarat eingewogen wurden. Die Suspension wird nochmals homogenisiert und mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

### Beispiel 4

11,2 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid und 1,1 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 14 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 50:50) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 1,4 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

### Beispiel 5

32 g mikronisiertes Fluticasondipropionat und 3,9 g Zinkstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 9,75 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem

- 26 -

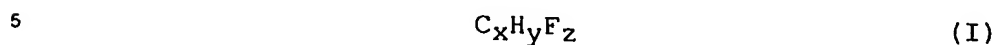
anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Beispiel 6

14,4 g mikronisiertes Ipratropiumbromid und 21,6 g Calciumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 50,4 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Medizinische Aerosolformulierung zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel der allgemeinen Formel



worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl  $\geq 1$  bedeuten und  $y + z = 2x + 2$  ist, eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes und einen festen  
10 Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure.

2. Aerosolformulierung nach Anspruch 1, worin das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden umfasst.

15 3. Aerosolformulierung nach Anspruch 1 oder 2, umfassend  
(a) ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,  
(b) eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes, ausgewählt  
20 aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclo-methason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid,  
25 Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon, und  
(c) einen festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure.

- 28 -

4. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bestehend aus

(a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,

(b) einer wirksamen Menge mindestens eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes, ausgewählt aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,

(c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure,

(d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und

(e) gegebenenfalls Ethanol.

5. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, worin 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden in einer Menge von mindestens 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.

6. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, worin 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden in einer Menge von mindestens 80 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.

- 29 -

7. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin der Hilfsstoff in einer Menge von 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
8. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
9. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin der Hilfsstoff in einer Menge von 0,01 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
- 10 10. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,0001 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
11. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
12. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff und der Hilfsstoff in einem Gewichtsverhältnis von 50:1 bis 1:10 vorliegen.
13. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff und der Hilfsstoff in einem Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 1:5 vorliegen.

- 30 -

14. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff einen mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser im Bereich von 1 bis 6  $\mu\text{m}$  aufweist.
- 5 15. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Levalbuterol, Oxitropium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Fluticason Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Sal-
- 10 zen und Derivaten davon.
16. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie bei 20°C einen Druck von 3 bis 10 bar aufweist.
17. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, 15 dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen frei von vollständig gelösten oberflächenaktiven Mitteln ist.
18. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ethanol in einer Menge von 0,1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, ent-
- 20 hält.
19. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie kein Ethanol enthält.
20. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, bestehend aus
- 25 (a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Hep-  
tafluorpropan und Gemischen davon,

- 31 -

- (b) einer wirksamen Menge Budesonid,
- (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat,
- 5 (d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und
- (e) gegebenenfalls Ethanol in einer Menge von bis zu 0,5
- 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

21. Aerosolformulierung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass Budesonid in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,2 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegen.

- 15 22. Aerosolformulierung nach Anspruch 20 oder 21, worin der Hilfsstoff Magnesiumstearat umfasst.

23. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass sie kein Ethanol enthält.

- 24. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17,
- 20 bestehend aus

- (a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,
- (b) einer wirksamen Menge eines Beta-Agonisten, ausgewählt
- 25 aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,
- (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat,



- 32 -

Zinkpalmitat und Zinkstearat,

(d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und

5 mulierung, und

(e) gegebenenfalls Ethanol.

25. Aerosolformulierung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass der Beta-Agonist in einer Menge von 0,001 bis 0,1 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,0001  
10 bis 0,2 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegen.

26. Aerosolformulierung nach Anspruch 24 oder 25, worin der Hilfsstoff Magnesiumstearat umfasst.

27. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 26,  
15 dadurch gekennzeichnet, dass sie Ethanol in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, enthält.

28. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, worin der Beta-Agonist Formoterol, Formoterolfumarat oder  
20 Formoteroltartrat ist.

29. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, worin der Beta-Agonist Salbutamol, Salbutamolsulfat oder Salbutamolacetat ist.

30. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17,  
25 bestehend aus

(a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Hep-

- 33 -

tafluorpropan und Gemischen davon,  
(b) einer wirksamen Menge Fluticason oder eines pharmazeu-  
tisch annehmbaren Salzes oder Derivates davon,  
(c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat,  
5 Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat,  
Zinkpalmitat und Zinkstearat, und  
(d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer  
Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.  
10

31. Aerosolformulierung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass Fluticason oder dessen Salzes oder Derivat in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf  
15 die Gesamtformulierung, vorliegen.

32. Aerosolformulierung nach Anspruch 30 oder 31, worin der Hilfsstoff Zinkstearat umfasst.

33. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff ein Beta-Agonist, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon, ist und die Formulierung einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, ausgewählt aus Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium,  
20 Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon, enthält.

34. Aerosolformulierung nach Anspruch 33, bestehend aus  
(a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel,

- 34 -

ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,

(b) einer wirksamen Menge Budesonid und einer wirksamen Menge eines Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fe-

5 noterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon, (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat,

10 (d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und

(e) gegebenenfalls Ethanol.

15 35. Aerosolformulierung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass Budesonid in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, der Beta-Agonist in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,2 Gew.-% vorliegen, wobei die Mengen jeweils auf die Gesamtformulierung bezogen sind.

36. Aerosolformulierung nach Anspruch 34 oder 35, worin der Hilfsstoff Magnesiumstearat umfasst.

37. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 34 bis 36, dadurch gekennzeichnet, dass sie kein Ethanol enthält.

25 38. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 34 bis 37, worin der Beta-Agonist Formoterol, Formoterolfumarat oder Formoteroltartrat ist.

- 35 -

39. Aerosolformulierung nach Anspruch 33, bestehend aus  
(a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel,  
ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,  
5 (b) einer wirksamen Menge Fluticason oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Derivates davon und einer wirksamen Menge eines Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,  
10 (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat,  
(d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer  
15 Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und  
(e) gegebenenfalls Ethanol in einer Menge von bis zu 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.
- 20 40. Aerosolformulierung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass Fluticason oder dessen Salz oder Derivat in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, der Beta-Agonist in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,2 Gew.-% vorliegen, wobei die Mengen  
25 jeweils auf die Gesamtformulierung bezogen sind.
41. Aerosolformulierung nach Anspruch 39 oder 40, worin der Hilfsstoff Magnesiumstearat umfasst.
42. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ethanol in einer Menge von

- 36 -

0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, enthält.

43. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 42, enthaltend 0,01 bis 3 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder  
5 Kohlendioxid als zusätzliches Treibmittel.

44. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 43, enthaltend 0,1 bis 1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid als zusätzliches Treibmittel.

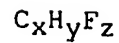
45. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 42,  
10 dadurch gekennzeichnet, dass sie neben 1,1,1,2-Tetrafluor-ethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder Gemischen davon kein weiteres Treibmittel enthält.

46. Druckgaspackung, umfassend eine medizinische Aerosolformulierung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 45 definiert,  
15 in einem drucksicheren, mit einem Dosierventil versehenen Behälter.

46. Verfahren zur Herstellung einer medizinischen Aerosolformulierung, wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man den pharmazeutischen Wirkstoff und den  
20 Hilfsstoff in das druckverflüssigte, nicht toxische Treibmittel einbringt.

47. Verwendung eines Carbonsäuresalzes, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure, als fester Hilfsstoff in medizinischen Suspensionsaerosolformulierungen zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel der allgemeinen  
25 Formel

- 37 -



(I)

worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je  
eine ganze Zahl  $\geq 1$  bedeuten und  $y + z = 2x + 2$  ist,  
und einen im Treibmittel suspendierten, fein verteilten  
5 pharmazeutischen Wirkstoff.

48. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der  
Suspensionsstabilität.

49. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der Do-  
siergenauigkeit.

10 50. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der  
Ventilfunktion von Dosierventilen.

51. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der  
chemischen Stabilität des pharmazeutischen Wirkstoffes.

15 52. Verwendung nach Anspruch 51 zwecks Verbesserung der  
Feuchtigkeitsbeständigkeit des pharmazeutischen Wirkstoffes.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

PCT/CH 02/00145

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/12 A61K9/00 A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 33479 A (ALLTRADE FINANCIAL INVESTMENTS LIMITED) 6 August 1998 (1998-08-06) claims 1,15 page 18; example 5 -----	1-52



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

15 May 2002

Date of mailing of the International search report

29/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

ational Application No

PCT/CH 02/00145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9833479	A	06-08-1998	AU 725625 B2 19-10-2000
			AU 6004298 A 25-08-1998
			EP 0973504 A1 26-01-2000
			GB 2337201 A ,B 17-11-1999
			WO 9833479 A1 06-08-1998
			JP 2001509801 T 24-07-2001
			US 6372196 B1 16-04-2002
			ZA 9800784 A 19-08-1998



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/CH 02/00145

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/12 A61K9/00 A61K47/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 33479 A (ALLTRADE FINANCIAL. INVESTMENTS LIMITED) 6. August 1998 (1998-08-06) Ansprüche 1,15 Seite 18; Beispiel 5	1-52

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Mai 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/05/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 02/00145

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9833479 A	06-08-1998	AU 725625 B2	19-10-2000
		AU 6004298 A	25-08-1998
		EP 0973504 A1	26-01-2000
		GB 2337201 A , B	17-11-1999
		WO 9833479 A1	06-08-1998
		JP 2001509801 T	24-07-2001
		US 6372196 B1	16-04-2002
		ZA 9800784 A	19-08-1998